

L8 ANSWER 7 OF 7 WPIINDEX COPYRIGHT 2004 THE THOMSON CORP on STN  
 AN 1991-347707 [48] WPIINDEX  
 DNC C1991-149868  
 TI New bi cyclic 1-aza-cycloalkane 5HT antagonists - for treating Alzheimer's disorders, and for improving memory.  
 DC B02  
 IN ENSINGER, H; KUFNER-MUHL, U; KUHN, F J; MULLER, E; STRANSKY, W; WALTHE, G; WEBER, K; KUEFNER-MUEHL, U; MUELLER, E; KUFNERMUH, U; WEBER, K H  
 PA (BOEH) BOEHRINGER INGELHEIM KG; (BOEH) BOEHRINGER INGELHEIM; (BOEH) BOEHRINGER INGELHEIM GMBH; (BOEH) BOEHRINGER INGELHEIM INT GMBH  
 CYC 25  
 PI DE 4116582 A 19911121 (199148)\* 21  
 EP 458214 A 19911127 (199148) <--  
 R: AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE  
 AU 9177130 A 19911121 (199203)  
 NO 9101934 A 19911120 (199205)  
 CA 2042860 A 19911120 (199207)  
 HU 58091 T 19920128 (199209)  
 PT 97703 A 19920228 (199213)  
 FI 9102409 A 19911120 (199214)  
 JP 04226981 A 19920817 (199239) 23  
 CS 9101448 A2 19920513 (199247)  
 ZA 9103756 A 19930127 (199310) 50  
 AU 648789 B 19940505 (199423)  
 RU 2040526 C1 19950727 (199615) 7  
 CZ 281837 B6 19970212 (199713)  
 SK 279168 B6 19980708 (199836)  
 JP 2853837 B2 19990203 (199910) 24  
 ADT DE 4116582 A DE 1990-4116582 19900519; EP 458214 A EP 1991-108054  
 19910517; JP 04226981 A JP 1991-113418 19910517; CS 9101448 A2 CS  
 1991-1448 19910516; ZA 9103756 A ZA 1991-3756 19910517; AU 648789 B AU  
 1991-77130 19910520; RU 2040526 C1 Div ex SU 1991-4895278 19910514, SU  
 1992-5011610 19920526; CZ 281837 B6 CS 1991-1448 19910516; SK 279168 B6 CS  
 1991-1448 19910516; JP 2853837 B2 JP 1991-113418 19910517  
 FDT AU 648789 B Previous Publ. AU 9177130; CZ 281837 B6 Previous Publ. CS  
 9101448; SK 279168 B6 Previous Publ. CS 9101448; JP 2853837 B2 Previous  
 Publ. JP 04226981  
 PRAI DE 1990-4016212 19900519; DE 1990-4018886 19900613;  
 DE 1991-4116582 19910517  
 AN 1991-347707 [48] WPIINDEX  
 AB DE 4116582 A UPAB: 19930928  
 Bicyclic 1-aza-cycloalkane derivatives of formula (I), their enantiomers, racemates, diastereomers, acid addition salts and quaternary salts are new. R = 1-6C alkyl, 3-6C alkenyl or 3-6C alkynyl (all optionally substituted by phenyl, biphenyl, oxetan or 5-7 membered heterocycle, themselves optionally substituted). R may also be phenyl, biphenyl or 5-7 membered heterocycle (all optionally substituted). X = O or S. A, B, C = independently CH<sub>2</sub> or a direct bond. n = 0-2. (+)-propargyloxymethyl -1-azabicyclo(2.2.2)octane is specifically claimed. (I) is prepared by reacting the corresponding alcohol or thiol (whose ring N atom is protected) with an alkylating reagent of formula R-Y, where Y is a leaving gp..

USE/ADVANTAGE - As 5HT receptor antagonists for the treatment of Alzheimer's disease, senile dementia and cognitive disorders, and for improving memory. Unit dose is 1-100 mg., administered orally or by injection.



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 458 214 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 91108054.7

(51) Int. Cl.5: **C07D 453/02, C07D 471/08,**  
**C07D 487/08, A61K 31/435,**  
**A61K 31/55, A61K 31/395**

(22) Anmeldetag: 17.05.91

(30) Priorität: 19.05.90 DE 4016212  
13.06.90 DE 4018886

(71) Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM KG**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
27.11.91 Patentblatt 91/48

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(84) BE CH DE DK ES FR GR IT LI LU NL SE AT

Anmelder: **BOEHRINGER INGELHEIM  
INTERNATIONAL G.M.B.H.**

W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

(84) GB

(72) Erfinder: Walther, Gerhard, Dr.  
Pfarrer-Heberer-Strasse 37  
W-6530 Bingen(DE)  
Erfinder: Künfer-Mühl, Dr.  
Schlossbergstrasse 8  
W-6507 Ingelheim 4(DE)  
Erfinder: Stransky, Werner, Dr.  
Im Hippel 24  
W-6535 Gau-Algesheim(DE)  
Erfinder: Weber, Karl-Heinz, Dr.  
Kaiser-Karl-Strasse 11  
W-6535 Gau-Algesheim(DE)  
Erfinder: Ensinger, Helmut, Dr.  
Magdeburger Strasse 54  
W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)  
Erfinder: Kuhn, Franz Josef, Dr.  
Beethovenstrasse 11  
W-6535 Gau-Algesheim(DE)  
Erfinder: Müller, Enzio, Prof. Dr.  
Grundstrasse 22  
W-6507 Ingelheim am Rhein(DE)

EP 0 458 214 A1

(54) Bicyclische 1-Aza-cycloalkane.

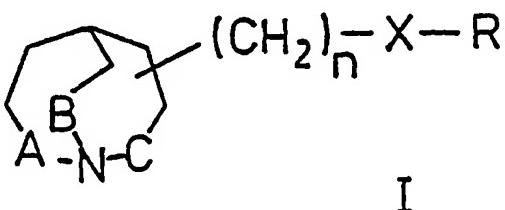
(57) Die Erfindung betrifft bicyclische 1-Aza-cycloalkane, Verfahren ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel mit cholinometrischen Eigenschaften.

Die Erfindung betrifft bicyclische 1-Aza-cycloalkane der allgemeinen Formel I, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel

5

10



15 worin

R

einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl-, Alkenyl oder Alkinylrest durch Phenyl, substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Biphenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Oxetan oder einen gegebenenfalls substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, oder

20 R

ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Biphenyl, einen gegebenenfalls substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus;

X

Sauerstoff oder Schwefel,

A, B und C

unabhängig voneinander CH<sub>2</sub> oder eine Einfachbindung und

25 n

= 0, 1 oder 2

bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihre pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze wie auch ihre Quartärsalze.

Als Alkylgruppen im Sinne dieser Erfindung werden verzweigte oder unverzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, wie z. B. Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl und Hexyl wie auch deren verzweigte Isomere, wie z.B. iso-Propyl, iso-Butyl, tert.-Butyl, sec.-Butyl u.a. verstanden; unter Alkenylgruppen werden verzweigte oder unverzweigte Alkenylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen - wie z.B. Propenyl, Butenyl, Pentenyl und Hexenyl - mit einer Doppelbindung; und unter Alkinylgruppen werden verzweigte oder unverzweigte Alkinylreste mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen - wie z.B. Propinyl, Butinyl und Pentinyl - mit einer Dreifachbindung verstanden. Bevorzugt sind solche Alkenyl- oder Alkinylreste, in denen die Doppel- bzw. Dreifachbindung endständig angeordnet ist.

Als substituiertes Phenyl werden - soweit nicht anders bezeichnet - Phenylreste verstanden, die ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen, Hydroxy- und/oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Hydroxyalkyl, Amino, mono- oder disubstituiertes C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylamino substituiert sind. Gegebenenfalls substituiertes Cycloalkyl, Biphenyl, wobei der zweite Phenylring auch wie oben angegeben, substituiert sein kann.

Als Beispiele werden genannt:

2-Chlorphenyl, 2,6-Dichlorphenyl, 2-Bromphenyl, 3-Fluorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 4-Hydroxyphenyl, 2-Methylphenyl, 4-Methylphenyl, 3-Ethylphenyl, 4-Propylphenyl, 4-Isopropylphenyl, 4-Butylphenyl, 4-tert-Butylphenyl, 4-Pentylphenyl, 2,4-Dimethylphenyl, 2-Trifluoromethylphenyl, 3-Trifluormethylphenyl, 2-Methoxyphenyl, 4-Methoxyphenyl, 3-Ethoxyphenyl, 2-Propoxyphenyl, 4-Butoxyphenyl, 2,4-Dimethoxyphenyl, 3,4,5-Trimethoxyphenyl.

Heterocyclus im Rahmen der oben angegebenen Definition steht unter anderem für einen 5- bis 7-gliedrigen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthält und an den gegebenenfalls ein weiterer aromatischer Ring, bevorzugt ein Phenylring, ankondensiert sein kann.

Als Beispiele für gesättigte heterocyclische 6-gliedrige Ringe werden beispielsweise genannt: 1,4 und 1,3-Dioxan, Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Piperazin, 4-C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylpiperazin, N-Hydroxy-C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub>-Alkylpiperazin, 2,5-Diketopiperazin, Tetrahydropyran. Als Beispiele für gesättigte heterocyclische 5-gliedrige Ringe werden beispielsweise genannt:

Tetrahydropyrrrol, Tetrahydrofuran, Prolin, Tetrahydropyrazol, Imidazolidin, Hydroxyprolin, Pyrrolidin, Pyrazolidin, Pyrrolidon, Thiolan, Butyrolacton, 1,2-Oxathiolan.

Als Beispiel für 5-, 6- und 7-gliedrige ein- und mehrfach ungesättigte heterocyclische Ringe werden beispielsweise genannt:

5 Imidazol, Imidazolin, 1,2,4- und 1,2,3-Triazol, Tetrazol, Isothiazol, Furan, Dihydrofuran, Thiophen, Pyridin, Pyrimidin, Pyran, 2,5-Dihydropyrrol, Thiazol, Thiadiazin, Azepin, 1,2-Oxathiepan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrazolin, Dimethylpyrrol, 2-Acylfuran, Dihydrothiophen. Als weitere Heteroarylreste seien beispielsweise Pyrazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinzolyl, Chinoxalyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzoaxazolyl,

6 Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl und Indolyl genannt.

7 Bevorzugter heterocyclischer Rest ist beispielsweise der Pyridinrest, dieser kann 1- bis 4-fach, bevorzugt 1- bis 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkoxy, NH<sub>2</sub>, mono oder di (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-)Alkylamino, Halogen, CF<sub>3</sub>, CN oder Nitro substituiert sein.

8 Als über ein Stickstoffatom gebundener 5, 6 oder 7-gliedriger heterocyclischer Ring werden außerdem 10 beispielhaft genannt:

9 Phenantridin-6-on, Chinolin-2-on, Isochinolin-1,3-dion, Benz[c,d]indol, 1,4-Benzoxazin-3-on, Indol-2,3-dion, Indol-2-on, 1,2,4-Triazolo[4,3-a]pyridin-3-on, 1,2-Benzisothiazol-3-on, 1H-Indazol, 1H-Benzimidazol, 1H-Benzotriazol, Benzothiazin-3-on, Benz[d,e]isochinolin-1,3-dion, 4-Chinazolinon, Isoindol-1-on, Pyrrolo[1,2-c]-imidazol-1,3-dion, 1,3-Dihydro-2H-indol-2-on, Tetrahydro-1H-isoindol-1,3-dion, 3,7-Dihydro-1H-Purin-2,6-dion, Indol, Indazol, Benzimidazol, Benzimidazol-2-on, 1,4-Benzothiazin-3-on-, 1H-Isoindol-1,3-dion.

15 Der Heterocyclus kann ein- oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkyl, C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Hydroxyalkyl und/oder C<sub>1</sub> bis C<sub>4</sub> Alkoxy substituiert sein. Der Heterocyclus kann eine Ketofunktion enthalten, wie z.B. Dihydrotetrafuranon.

17 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, worin X Sauerstoff, n = 0 oder 1 und 20 der Substituent (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R in  $\alpha$  oder  $\beta$ -Position zum carbocyclischen Brückenkopf steht, und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus bedeutet.

18 Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Quinuclidine, worin n = 0 oder 1, X = 25 Sauerstoff und R = ein gegebenenfalls substituiertes Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrimidin, Imidazol, Pyrazol, 1,2,4-Triazol, Oxetan, Tetrahydrofuran, Pyrrolidin oder Oxolan, ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest ist, wobei die Seitenkette in der 3-Position des Quinuclidin-Systems angeordnet ist.

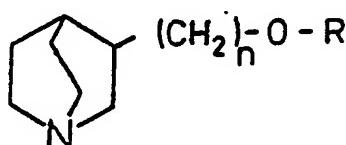
20 Bevorzugte 1-Azabicyclo[2.2.1]heptane der allgemeinen Formel I sind solche, worin X = Sauerstoff, n = 0 oder 1 und R eine Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituiertes Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrimidin, Imidazol, Pyrazol, 1,2,4-Triazol, Oxetan, Tetrahydrofuran, Pyrrolidin oder Oxolan, ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, wobei die Seitenkette in der 3-Position des bicyclischen Systems angeordnet ist.

25 Bevorzugte 1-Aza-bicyclo[3.2.1]octane der allgemeinen Formel I sind solche, worin X = Sauerstoff, n = 0 oder 1 und R eine Alkylgruppe mit 1 - 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen oder eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituiertes Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrimidin, Imidazol, Pyrazol, 1,2,4-Triazol, Oxetan, Tetrahydrofuran, Pyrrolidin oder Oxolan, ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, wobei die Seitenkette in der 3- oder 6-Position des Bicyclus angeordnet ist.

30 Bevorzugte 1-Aza-bicyclo[3.3.1]nonane der allgemeinen Formel I sind solche, worin X = Sauerstoff, n = 0 oder 1 und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, ein gegebenenfalls substituiertes Pyridin, Thiophen, Furan, Pyrimidin, Imidazol, Pyrazol, 1,2,4-Triazol, Oxetan, Tetrahydrofuran, Pyrrolidin oder Oxolan, ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest, ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, wobei die Seitenkette bevorzugt in der 3-Position des Bicyclus angeordnet ist.

35 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel

40



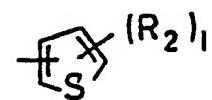
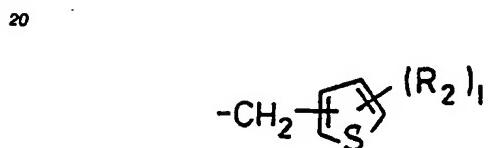
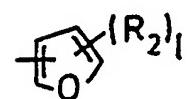
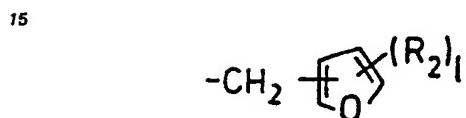
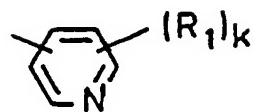
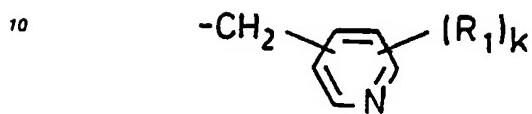
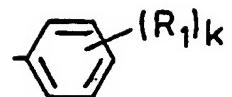
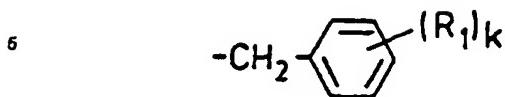
45

worin

n = 0 oder 1;

und

R einen Rest der Formel



25

30

35

40

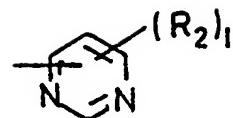
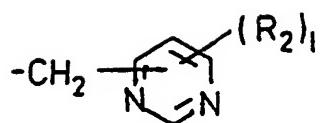
45

50

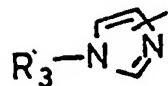
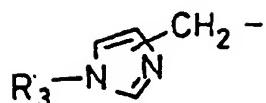
55

(1) 4

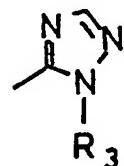
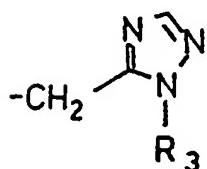
5



10



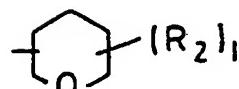
15



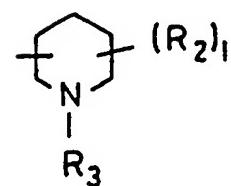
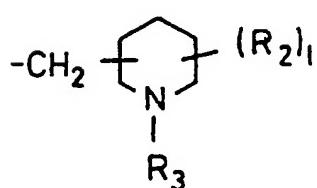
20



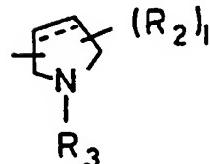
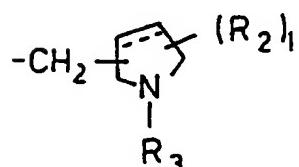
30



35



45



50

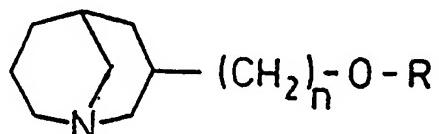
worin

- R<sub>1</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Amino, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Dialkylamino, Halogen, Hydroxy, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, = 0;
- k 1, 2 oder 3, wobei k > 1 alle R<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können,
- R<sub>2</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, = 0;

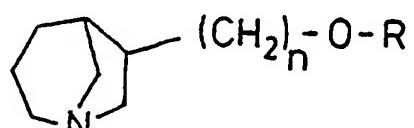
EP 0 458 214 A1

I 1 oder 2, bevorzugt 1, wobei bei I = 2 R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sein kann;  
 R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl bedeuten können.  
 Bevorzugt sind ferner Reste der allgemeinen Formel

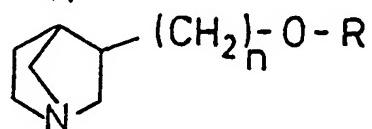
5



10



15

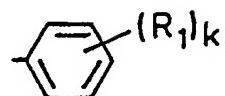


20

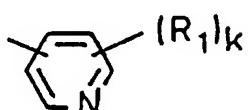
worin

n = null oder 1, bevorzugt null;  
 R = C<sub>3</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-Alkenyl, einen Rest der allgemeinen Formel

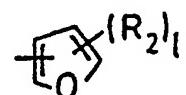
25



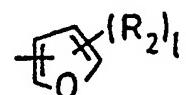
30



35



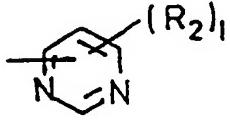
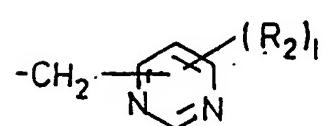
40



45



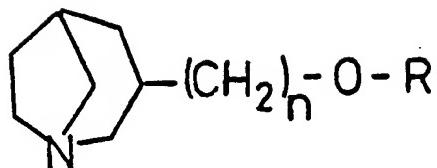
50



55

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, k und l wie zuvor definiert sind; bevorzugt sind ferner Reste der allgemeinen Formel

5



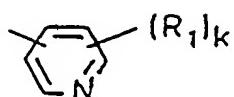
worin

- 10      n =      null oder 1;  
       R =      C<sub>3</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-Alkenyl, Methyl, Ethyl, Propyl,

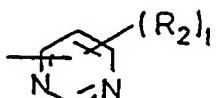
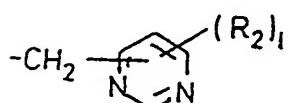
15



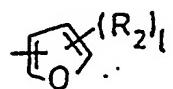
20



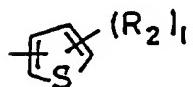
25



30



35



- 40 worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, k und l wie zuvor definiert sind, in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wie auch ihre Quartärsalze.

Aus dem Stand der Technik sind bestimmte Verbindungen der allgemeinen Formel I beschrieben. So zum Beispiel aus der nicht vorveröffentlichten Europäischen Patentanmeldung 370 415, aus der Quinuclidine der allgemeinen Formel I, worin R einen unsubstituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylrest bedeutet, bekannt sind. Diese Verbindungen sind zu disclaimen.

In der Europäischen Patentanmeldung sind die optisch aktiven Verbindungen dieses Typs jedoch nicht namentlich genannt.

Die Trennung der Enantiomere erfolgt, wie im Beispiel 3 jetzt erstmals beschrieben, ausgehend von den racemischen Verbindungen unter Verwendung von optisch aktiven Salzen, z.B. (+) oder (-) Weinsäure, nach an sich bekannten Verfahren.

Anhand der Bindungsstudien an den Muskarinsubtypen M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub> und M<sub>3</sub> (Ratte) und anhand der Stimulation des Phosphatidylino-sitol-turnovers (CHO-Zellkulturen mit human-m<sub>1</sub>-Rezeptorsubtyp) erwies sich in vitro die Verbindung (+)-(Propargyloxymethyl)-1-aza-bicyclo-[2.2.2]octan gegenüber dem Razemat und dem (-)-Enantiomer als stärker wirksam. Die cholinomimetische in-vivo-Wirksamkeit von (+)-(Propargyloxymethyl)-1-aza-bicyclo-[2.2.2]octan wurde am Kaninchen mittels EEG (Thetawellenzunahme) nachgewiesen.

Ebenfalls bekannt sind Quinuclidine der allgemeinen Formel I, worin R als ein über Sauerstoff

verknüpfter heterocyclischer Ring definiert ist. Die britische Patentanmeldung 2 208 385 beschreibt diese Verbindungen jedoch als 5-HT-Antagonisten. Aus der europäischen Patentanmeldung 257 741 sind substituierte 1-Azabicyclo[3.3.1]-nonane der allgemeinen Formel I bekannt, worin R eine über Sauerstoff verknüpfte C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkylgruppe bedeutet.

- 5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können, sofern R ein aliphatischer Rest bedeutet, in Analogie zu L. Stotter et al. in Heterocycles, Vol. 25 (1987), Seite 25 beschriebenen Verfahren hergestellt werden. Ausgehend von den entsprechenden - gegebenenfalls N-geschützten (d.h. das Stickstoffatom des Bicyclus ist durch eine Schutzgruppe Z, z.B. BH<sub>3</sub>, blockiert) Derivaten (R = H) der allgemeinen Formel I erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen durch Deprotonierung mit starken Basen und anschließende Umsetzung mit einem Alkylierungsreagenz der allgemeinen Formel Y-R, worin R wie zuvor definiert ist und Y eine leicht abspaltbare Austrittgruppe - wie z.B. Halogen, p-Toluolsulfonat u.a. - bedeutet. Die Reaktion wird in polaren inerten organischen Lösungsmitteln, wie z.B. Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan u.a., durchgeführt.

Während die Deprotonierung und Überführung der Hydroxyverbindung in ein Metallsalz, bevorzugt bei Raumtemperatur oder leicht erhöhte Temperatur durchgeführt wird, erfolgt die anschließende Alkylierung bevorzugt unter Eiskühlung.

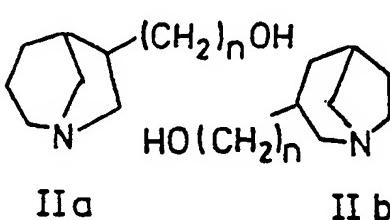
Nach erfolgter Umsetzung wird die Schutzgruppe abgespalten und die Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze oder Quartär-Verbindungen überführt, die Reaktionsbedingungen hierzu sind bekannt, bevorzugte Quartärverbindungen sind die Methojodide und Methobromide.

20 Bevorzugte Reagenzien zur Deprotonierung sind Natriumhydrid, Natriumamid, Alkalialkoholate, wie z.B. Kalium-tert.-Butylat.

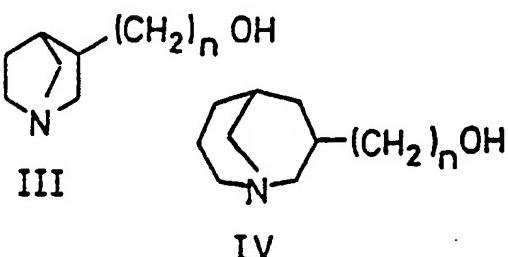
Bevorzugte Säureadditionssalze sind beispielsweise Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Milchsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure oder Benzoësäure.

Die zur Synthese notwendigen Ausgangsverbindungen, die entsprechenden Hydroxyazabicycloalkane, sind aus dem Stand der Technik bekannt,

30



35



40

so z.B. für n = 0 aus JACS 74, 2215 (1952) (IIa), J. Org. Chem. 33, 4376 (1968) (IIb), der europäischen Patentanmeldung 307 140 (III) und J. Pharm. Science 52, 331 (1954) (IV). Ausgangsverbindungen (R = H), in denen n = 1 oder 2 bedeutet, sind durch Reduktion der entsprechenden Alkylester (X -R = COOAlkyl) erhältlich. Ausgehend von den entsprechenden Ketonen lassen sich die Thiole der allgemeinen Formeln II und III in Analogie zu dem in J. Chem. 43, 1965 beschriebenen Verfahren herstellen.

Ist R in der allgemeinen Formel I ein aromatischer oder heteroaromatischer Rest, so können die Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Anwendung der Mitsunobu Reaktion (O. Mitsunobu in Synthesis, 1, 1981, Georg Thieme Verlag, Stuttgart; J. C. S. Perkin I, Seite 462, 1975) durch Umsetzung der entsprechenden hydroxysubstituierten Reaktanden (Formel I R = H, Reagenz HOR, R = Phenyl, Heterocyclus) in Gegenwart von Azodicarbonylureidethylester und Triphenylphosphin erhalten werden. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten organischen Lösungsmitteln bei Raumtemperatur.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. So zeigen die Verbindungen in Bindungsstudien Affinitäten zu muskarinen Rezeptoren und muskarin-agonistische GTP-Shifts (GTP = Guanosintriphosphat). (Birdsall, N.I.M., E.C. Hulme and I.M. Stockton 1984 in T.I.P.S. Supplement, Proc. Internat. Symposium on Subtypes of Muscarinic Receptors, Ed. Hirschowitz, Hammer, Giacchetti, Klirns, Levine; Elsevier p. 4 - 8).

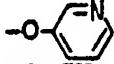
Die Rezeptorbindungsstudien wurden gemäß dem nachstehenden Literaturzitat ausgeführt [A. Closse, H. Bittiger, D. Langenegger und A. Wahner; Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335, 372 - 377]

(1987)].

**Tabelle A: Rezeptorbindungsstudien**

- 5      Radioligand: L(+)cis-[2-Methyl-<sup>3</sup>H]-N,N,N-trimethyl-1, 3-dioxolan-4-methanammonium-jodid NET-647,  
Fa. NEN (New England Nuclear DU PONT).  
Organ: Cerebraler Cortex (Ratte)

10      **Tabelle A:**

	<b>Beispiel</b>	<b>R*</b>	<b>Ki [nMol/l]</b>
15			
20	1                    -O- 		120
	4                    -O-CH <sub>2</sub> -Phenyl		229
	9                    -O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>		89

Als muskarine Agonisten (Cholinomimetika) sind die Substanzen zur Therapie von Krankheiten bei einer  
25 Unterfunktion des cholinergen Systems geeignet.

Aufgrund pharmakologischer Befunde sind die Verbindungen z.B. zur Behandlung nachfolgend genannter Krankheiten geeignet: Morbus Alzheimer, senile Demenz, kognitive Störungen und außerdem können die Verbindungen zur Verbesserung der Gedächtnisleistung eingesetzt werden.

Quartäre Verbindungen der allgemeinen Formel I eignen sich besonders zur peripheren Anwendung, so  
30 z.B. zur Glaukombehandlung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können allein oder in Kombination mit anderen erfindungsgemäßen Wirkstoffen, gegebenenfalls auch in Kombination mit weiteren pharmakologisch aktiven Wirkstoffen, z.B. Cerebroaktivatoren und/oder einen peripheren cholinergen Blocker, zur Anwendung gelangen. Geeignete Anwendungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Säfte, Emulsionen oder dispersible Pulver.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln, wie Calciumcarbonat, Calciumphosphat oder Milchzucker, Sprengmitteln, wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln, wie Stärke oder Gelatine, Schmiermitteln, wie Magnesiumstearat oder Talk, und/oder Mitteln zur Erzielung des Depoteffektes, wie Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, oder Polyvinylacetat erhalten werden. Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Kollidon oder Schellack, Gummi arabicum, Talk Titandioxid oder Zucker, hergestellt werden. Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur 45 Vermeidung von Inkompabilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Drageehülle zur Erzielung eines Depoteffektes aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Säfte der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen können zusätzlich noch ein Süßungsmittel, wie Saccharin, Cyclamat, Glycerin oder Zucker sowie ein geschmacksverbesserndes Mittel, z.B. Aromastoffe, wie Vanillin oder Orangenextrakt, enthalten. Sie können außerdem Suspensionshilfsstoffe oder Dickungsmittel, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Netzmittel, beispielsweise Kondensationsprodukte von Fettalkoholen mit Ethylenoxid, oder Schutzstoffe, wie p-Hydroxybenzoate, enthalten.

Injektionslösungen werden in üblicher Weise, z.B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln, wie p-Hydroxybenzoaten, oder Stabilisatoren, wie Alkalisalzen der Ethyldiamintetraessigsäure hergestellt und in 55 Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt.

Die eine oder mehrere Wirkstoffe beziehungsweise Wirkstoffkombinationen enthaltenden Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Wirkstoffe mit inerten Trägern, wie Milchzucker oder Sorbit, mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol beziehungsweise dessen Derivaten, herstellen.

Die therapeutisch wirksame Einzeldosis liegt im Bereich zwischen 1 und 100 mg.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch in ihrem Umfang zu beschränken:

Pharmazeutische Formulierungsbeispiele

10      **A) Tabletten**

pro Tablette

15	Wirkstoff	80 mg
15	Milchzucker	140 mg
15	Maisstärke	240 mg
15	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
20	Magnesiumstearat	<u>5 mg</u>
		480 mg

25      Der feingemahlene Wirkstoff, Milchzucker und ein Teil der Maisstärke werden miteinander vermischt. Die Mischung wird gesiebt, worauf man sie mit einer Lösung von Polyvinylpyrrolidon in Wasser befeuchtet, knetet, feuchtgranuliert und trocknet. Das Granulat, der Rest der Maisstärke und das Magnesiumstearat werden gesiebt und miteinander vermischt. Das Gemisch wird zu Tabletten geeigneter Form und Größe verpreßt.

35      **B) Tabletten**

pro Tablette

35	Wirkstoff	60 mg
35	Maisstärke	190 mg
40	Milchzucker	55 mg
40	Mikrokristalline Cellulose	35 mg
45	Polyvinylpyrrolidon	15 mg
45	Natrium-carboxymethylstärke	23 mg
45	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
		380 mg

50      Der feingemahlene Wirkstoff, ein Teil der Maisstärke, Milchzucker, mikrokristalline Cellulose und Polyvinylpyrrolidon werden miteinander vermischt, die Mischung gesiebt und mit dem Rest der Maisstärke und Wasser zu einem Granulat verarbeitet, welches getrocknet und gesiebt wird. Dazu gibt man die Natrium-carboxy-methylstärke und das Magnesiumstearat, vermischt und verpreßt das Gemisch zu Tabletten geeigneter Größe.

C) Ampullen

5	<b>Wirkstoff</b>	20 mg
	<b>Natriumchlorid</b>	10 mg
	<b>bidestilliertes Wasser</b> q.s. ad	1,0 ml

10

Herstellung:

Der Wirkstoff und das Natriumchlorid werden in bidestilliertem Wasser gelöst und die Lösung in  
15 Ampullen steril abgefüllt.

20	<b>D) Tropfen</b>	
	<b>Wirkstoff</b>	5,0 g
	<b>p-Hydroxybenzoësäuremethylester</b>	0,1 g
	<b>p-Hydroxybenzoësäurepropylester</b>	0,1 g
25	<b>entmineralisiertes Wasser</b> q.s. ad	100,0 ml

30

Herstellung:

Der Wirkstoff und die Konservierungsmittel werden in demineralisiertem Wasser gelöst und die Lösung filtriert und in Flaschen zu je 100 ml abgefüllt.

35

## Beispiel 1:

3-Propargyloxy-1-azabicyclo[2.2.1]heptan

5.6 g (0.05 Mol) 1 Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ol werden unter Stickstoffatmosphäre in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und bei 0 °C mit 50 ml 1M Boran-THF-Komplex versetzt. Nach beendeter Zugabe führt man eine Stunde bei Raumtemperatur, engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in gesättigter Kochsalzlösung auf und extrahiert mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingeengt, der Rückstand in 120 ml absolutem THF gelöst und unter Stickstoffatmosphäre portionsweise mit 2.08 g (0.052 Mol) Natriumhydrid versetzt. Nach einer Stunde wird der Ansatz auf 0 °C gekühlt, und bei dieser Temperatur werden 17.55 g Propargylbromid als 50 %ige Lösung in THF zugetropft. Es wird 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann zersetzt man Überschüssiges Hydrid mit Ethanol, engt ein, nimmt den Rückstand in gesättigter Kochsalzlösung auf und extrahiert mit Dichlormethan. Nach Trocknen und Einengen der vereinigten organischen Phasen erhält man ein Öl, das im Hochvakuum destilliert wird ( $K_{P_1}$  mbar = 45-46 °C). Mit einem Äquivalent Fumarsäure wird das Fumarat hergestellt, aus Ethanol/Ether umkristallisiert und i.V. getrocknet. Man erhält 2.1 g farblose Kristalle der Titelverbindung vom Fp 121-123 °C.

1H-NMR(250 MHz, CD<sub>3</sub>OD, TMS): δ = 6.68 (2H, s, Fumarsäure); 4.47 (1H, m, H-3); 4.21 (2H, m, CH<sub>2</sub>-8); 3.73-2.86 (7H, m, CH<sub>2</sub>-2, 6, 7; H-4); 2.95 (1H, t, J=3Hz, H-9); 2.30; 1.96 (2H, m, CH<sub>2</sub>-5).

55

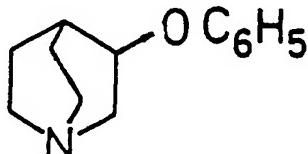
## Beispiel 2:

3-Phenoxy-1-azabicyclo[2.2.2]octan

3.82 g (0.03 Mol) 3-Hydroxychinuclidin, 2.82 g (0.03 Mol) Phenol und 7,96 g (0.03 Mol) Triphenylphos-

phin und 5.22 g (0.03 Mol) Azodicarbonsäurediethylester werden in 150 ml absolutem THF gelöst und 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Man engt zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 20 ml 6N HCl und 50 ml H<sub>2</sub>O auf und extrahiert mit Ether. Die Wasserphase wird alkalisch gestellt und mit Ethylacetat ausgeschüttelt, die vereinigten Essigester-Phasen werden getrocknet und eingeengt. Nach einer Destillation erhält man 3.6 g farbloses Öl (K<sub>p</sub><sub>0.1 mbar</sub> = 104-105 °C).

10



<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS; δ = 7.26; 6.87 (5H, m, aryl-H); 4.36 (1H, m, H-3); 3.34-2.63 (6H, m, CH<sub>2</sub>-2, 6, 7); 2.19-1.27 (5H, m, CH-4; CH<sub>2</sub> 5, 8).

Die Base wird in ethanolischer Lösung in das Fumarat übergeführt, das mit Ether gefällt und aus Acetonitril umkristallisiert wird.

Man erhält 4.1 g farblose Kristalle vom Fp. 122-124 °C.

20 Beispiel 3:

(+)- und (-)-3-(Propargyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan

±-Essigsäure-(3-chinuclidinylmethyl)-ester.

25 Racemisches 3-Chinuclidinylmethanol wird nach literaturbekannten Verfahren, z.B. mittels Cyanhydrinsynthese aus Chinuclidin-3-on nach Helv. Chim. Acta 37, 1695 (1954) hergestellt und mit Acetylchlorid und Triethylamin in Chloroform als Solvens bei Raumtemperatur acyliert, wobei der racemische Essigsäure-(3-chinuclidinylmethyl)-ester in 82 % Ausbeute und einem Siedepunkt von 130 - 134 ° bei 30 mbar anfällt.

30 (-)-3-Chinuclidinylmethanol

26,5 g ±-Essigsäure-(3-chinuclidinylmethyl)-ester und 21,7 g L-(+)-Weinsäure werden in 275 ml 95-prozentigem Ethanol zum Sieden erhitzt; bei der anschließenden langsamen Abkühlung erhält man kristallines Weinsäuresalz, das aus 95-prozentigem Ethanol ca. 5 x bis zur Drehwinkelkonstanz umkristallisiert wird.

35 Die so erhaltenen 13,5 g Salz vom Drehwert [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -16.93 ° (c = 2, H<sub>2</sub>O) werden in 80 ml 2 N Natronlauge zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung anschließend mit 80 g Pottasche versetzt und der Ansatz extraktiv mit Chloroform aufgearbeitet. Auf diese Weise setzt man unter gleichzeitiger Esterverseifung 5,6 g (-)-3-Chinuclidinylmethanol als helles Öl mit [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -66 ° (c = 1, 2, in 1 N HCl) frei.

36 Die analytische Überprüfung der Enantiomerenreinheit erfolgte nach Derivatisierung mit Phenylisocyanat mittels HPLC an einer Chiralcel-OD-Säule und ergab eine Enantiomerenverteilung von 98,6 % (-) : 1,4 % (+)-Enantiomer.

#### 3-Chinuclidinylmethanol

45 Die gesammelten Mutterlaugen, die bei der Herstellung des (-)-3-Chinuclidinylmethanols anfallen, werden im Vakuum eingeengt. Den Rückstand nimmt man in wenig Wasser auf, stellt mit Pottasche alkalisch und extrahiert mit Chloroform. Die so erhaltenen 19,5 g des optisch angereicherten Essigsäure-(3-chinuclidinylmethyl)-esters werden mit 16,0 g D-(+)-Weinsäure in 200 ml 95 %igem Ethanol in das Diastereomerensalz überführt. Man erhält nach 5-maligem Umkristallisieren aus 95 %igem Ethanol 12,7 g 50 Salz vom Drehwert [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = 16.8 (c = 2, H<sub>2</sub>O), aus dem analog wie beim (-) Enantiomer mittels 75 ml 2 N Natronlauge 4,7 g (+)-3-Chinuclidinylmethanol als helles Öl mit [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 66.5 ° (c = 1, in 1 N HCl) freigesetzt wird.

Nach Derivatisierung mit Phenylisocyanat wurde die Enantiomerenreinheit mittels HPLC an einer Chiralcel-OD- Säule mit 97,4 % (+)- : 2,6 % (-) Enantiomer bestimmt.

55

3a: (+)-3-(Propargyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan

5,6 g (+)-3-Chinuclidinylmethanolhydrochlorid, 1.32 g Natriumborhydrid und 100 ml Tetrahydrofuran

werden über Nacht gerührt. Vom Filtrat wird das Solvens abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die erhaltene Lösung mit gesättiger Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen und Abziehen des Solvens bleiben 3,4 g (+)-3-Chinuclidinylmethanol-Borankomplex als helles Öl zurück.

- 3,4 g des Borankomplexes werden in 100 ml Tetrahydrofuran 30 Minuten mit 2,63 g 60 %igem Natriumhydrid bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 4,89 g 80 %igem Propargylbromid umgesetzt und 6 weitere Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Alkohol vorsichtig zersetzt, das Solvens abgezogen, der Rückstand in 150 ml Essigester aufgenommen, die Lösung mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und das Solvens erneut abgezogen. Zur Zerstörung der Boranschutzgruppe nimmt man den Rückstand in 50 ml Aceton auf und röhrt mit 20 ml 3 N HCl über Nacht. Nach dem Abdampfen des Acetons wird die wäßrige Phase mit Essigester gewaschen, mit Pottasche alkalisch gestellt und mit Essigester extrahiert. Der Extraktionsrückstand wird an Kieselgel mit Essigester : Methanol : NH<sub>3</sub> = 85 : 15 : 1 als Eluens flashchromatographiert und ergibt 4,3 g Propargylether, der in Alkohol mit der berechneten Menge Fumarsäure in das Fumarsalz übergeführt wird, das aus Alkohol-Ether umgefällt wird und in 3,9 g Ausbeute mit Fp. 132 - 133 °C und  $[\alpha]_D^{20} = + 28.47^\circ$  (c = 1, Methanol) anfällt.
- 3 b: (-)-3-(Propargyloxymethyl)-1-azabicyclo[2.2.2]octan

- Analog 3a wird in (-)-3-Chinuclidinylmethanol die Boranschutzgruppe eingeführt, die Verätherung mit Propargylbromid durchgeführt und nach der Abspaltung der Boranschutzgruppe die freie Base in das 20 Fumarat überführt mit Fp. 132 - 133 °C und  $[\alpha]_D^{20} = -28.42^\circ$  (c = 1, Methanol).
- In Analogie zu den allgemein beschriebenen Syntheseverfahren und Beispielen können folgende Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt werden.

26

30

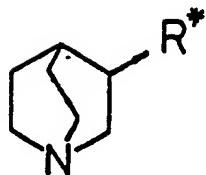
35

40

45

50

55

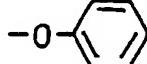
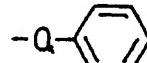
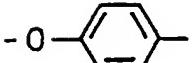
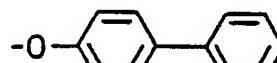
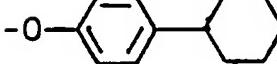
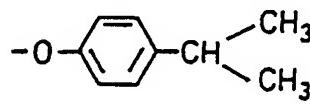


	<u>Bsp.</u>	<u>R*</u>	<u>Schmp. °C</u>
15	1	-O-·2HCl	236 (Zers.)
20	2	-O-	164 - 166 Fumarat
25	3	-O-	160 - 161 Fumarat
30	4	-O-CH <sub>2</sub> -	135-136 Fumarat
35	4a (+)Enantiomer	-O-CH <sub>2</sub> -	[α] <sub>D</sub> = + 27,5 (c = 1, H <sub>2</sub> O)
40			
45			

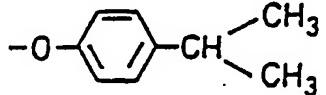
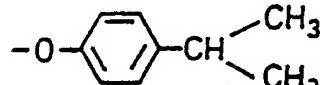
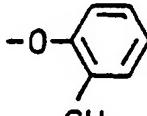
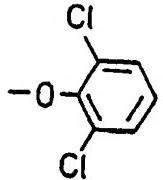
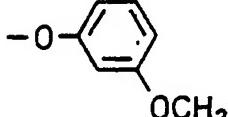
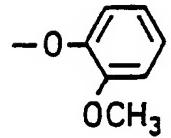
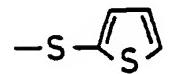
50

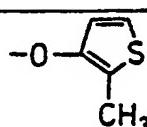
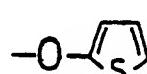
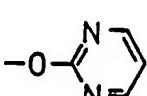
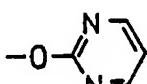
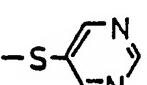
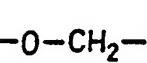
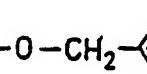
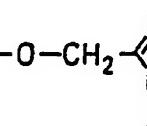
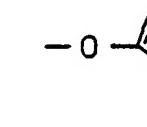
55

	<u>Bsp.</u>	<u>R<sup>#</sup></u>	<u>Schmp. °C</u>
5	4b (-)Enantiomer		$[\alpha]_D =$ - 25,6 (c = 1, H <sub>2</sub> O)
10			
15	5		110 (Zers.) Fumarat
20	6		110-112 Fumarat
25			
30	7		112-114 Fumarat
35	8		108-110 Fumarat
40			
45	9		122-124 Fumarat
50			
55			

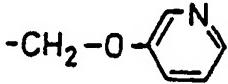
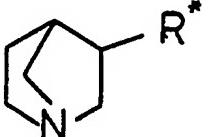
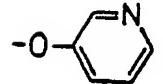
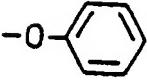
	<u>Bsp.</u>	<u>R<sup>+</sup></u>	<u>Schmp., °C</u>
5			
9a	(+)-Enantiomer <sup>Δ</sup>	-O- 	[α] <sub>D</sub> = + 22.2 (c = 2, H <sub>2</sub> O)
10			
15			
9b	(-)-Enantiomer <sup>Δ</sup>	-O- 	[α] <sub>D</sub> = - 22.9 (c = 2, H <sub>2</sub> O)
20			
25	10	-O-  -CH <sub>3</sub>	147 - 149 Fumarat
30			
10a		-O-  -CH <sub>2</sub> -CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	
35			
10b		-O- 	
40			
10c		-O- 	
45	11	-O- 	126 - 129 Fumarat
50			

Δ Die Reaktion erfolgt unter Inversion.

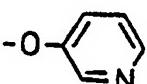
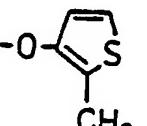
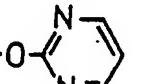
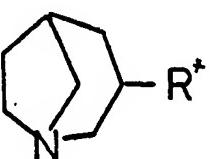
	<u>Bsp.</u>	<u>R*</u>	<u>Schmp. °C</u>
5	11a		(+)-Enantiomer
10	11b		(-)-Enantiomer
15	12		125 - 126 Fumarat
20			
25	13		147 - 149 Fumarat
30	14		128-131 Fumarat
35			
40	15		
45	16		
50			
55			

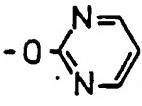
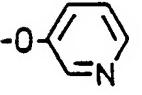
<u>Bsp.</u>	<u>R*</u>	<u>Schmp. °C</u>
5 17		
10 18		
15 19		197-198 Fumarat
20 20		
25 21		
30 22		
35 23		
40 24		
45 25		
50		
55		

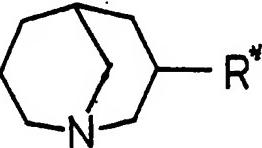
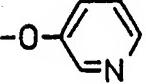
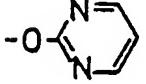
	<u>Bsp.</u>	<u>R*</u>	<u>Schmp., °C</u>
5	26		
10	27		
15	28		
20	29		
25	30		
30	31		
35	32		117 - 118 Fumarat
40			
45	33		189 - 191 Fumarat
50			
55			

	<u>Esp.</u>	<u>R*</u>	<u>Schmp. °C</u>
5	33a	-CH <sub>2</sub> -O- 	158 - 160 Fumarat
10			
15	II.		
20			
25	34	-O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	121-127 Fumarat
30	35	-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	
35			
40	36	-O- 	
45	37	-O- 	114 - 116 Oxalat
50			
55			

	<u>Bsp.</u>	$R^*$	<u>Schmp. °C</u>
6	38		
10	39		
15	40		
20	III.		
25	41 endo	$-O-CH_2-C\equiv CH$	121-124 Oxalat
30	42 exo	$-O-CH_2-C\equiv CH$	Öl Oxalat
35	43	$-O-CH_2-\overset{H}{\underset{H}{C=CH_2}}$	93-95 Oxalat
40	44		
45	45		
50			

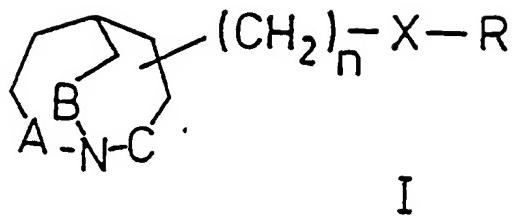
	Bsp.	R'	Schmp. °C
5	46		
10	47		
15	48		
20			
	IV.		
25			
30	49	endo -O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	148-149 Fumarat
35			
40	49a	exo -O-CH <sub>2</sub> -C≡CH	147 - 148 Fumarat
45	50	exo -O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	99-101 Fumarat
50			
55			

	<u>Bsp.</u>	<u>R'</u>	<u>Schmp. °C</u>
5	50a	endo -O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	113-114 Fumarat
10	51	exo -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	147-148 Fumarat
15	51a	endo O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	115-117 Fumarat
20			
25	52	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
30	53	-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
35	54	-O- 	
40	55	-O- 	
45			
50			
55			

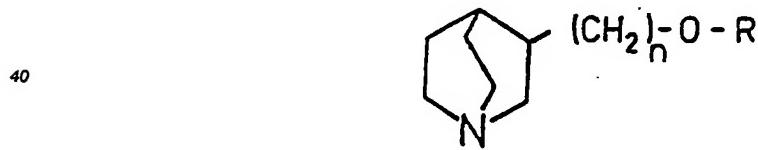
	Bsp.	R*	Schmp., °C
5	V.		
10			
15			
20	56	-O-CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	
25	57	-O-CH <sub>2</sub> C≡CH	
30	58	-O-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
35	59	-O-	
40	60	-O-	
45	61	-O-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	
50	62	O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	

## 55 Patentansprüche

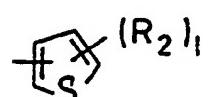
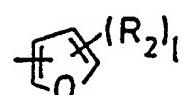
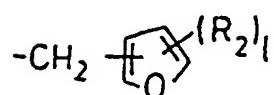
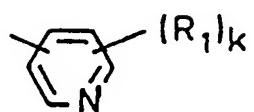
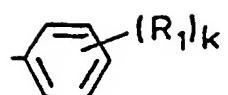
1. Neue bicyclische 1-Aza-cycloalkane der allgemeinen Formel



- 10        worin  
      R        einen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkenylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, einen Alkinylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, wobei der Alkyl-, Alkenyl oder Alkinylrest durch Phenyl, substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Biphenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Oxetan oder einen gegebenenfalls substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus substituiert sein kann, oder
- 15        R        ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl, ein gegebenenfalls substituiertes Biphenyl, einen gegebenenfalls substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus;
- 20        X        Sauerstoff oder Schwefel,  
      A, B und C    unabhängig CH<sub>2</sub> oder eine Einfachbindung und  
      n            = 0, 1 oder 2  
                  bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihre pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze wie auch ihre Quartärsalze.
- 25        2. Neue bicyclische 1-Azacycloalkane der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 worin X Sauerstoff, n = 0 oder 1 und der Substituent (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-X-R in  $\alpha$  oder  $\beta$ -Position zum carbocyclischen Brückenkopf steht, und R eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkinylgruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus bedeuten können, gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie gegebenenfalls ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wie auch ihre Quartärsalze.
- 35        3. Neue bicyclische 1-Azacycloalkane gemäß Anspruch 1 der allgemeinen Formel



- 45        worin  
      n        = 0 oder 1;  
      und  
      R        einen Rest der Formel
- 60



25

30

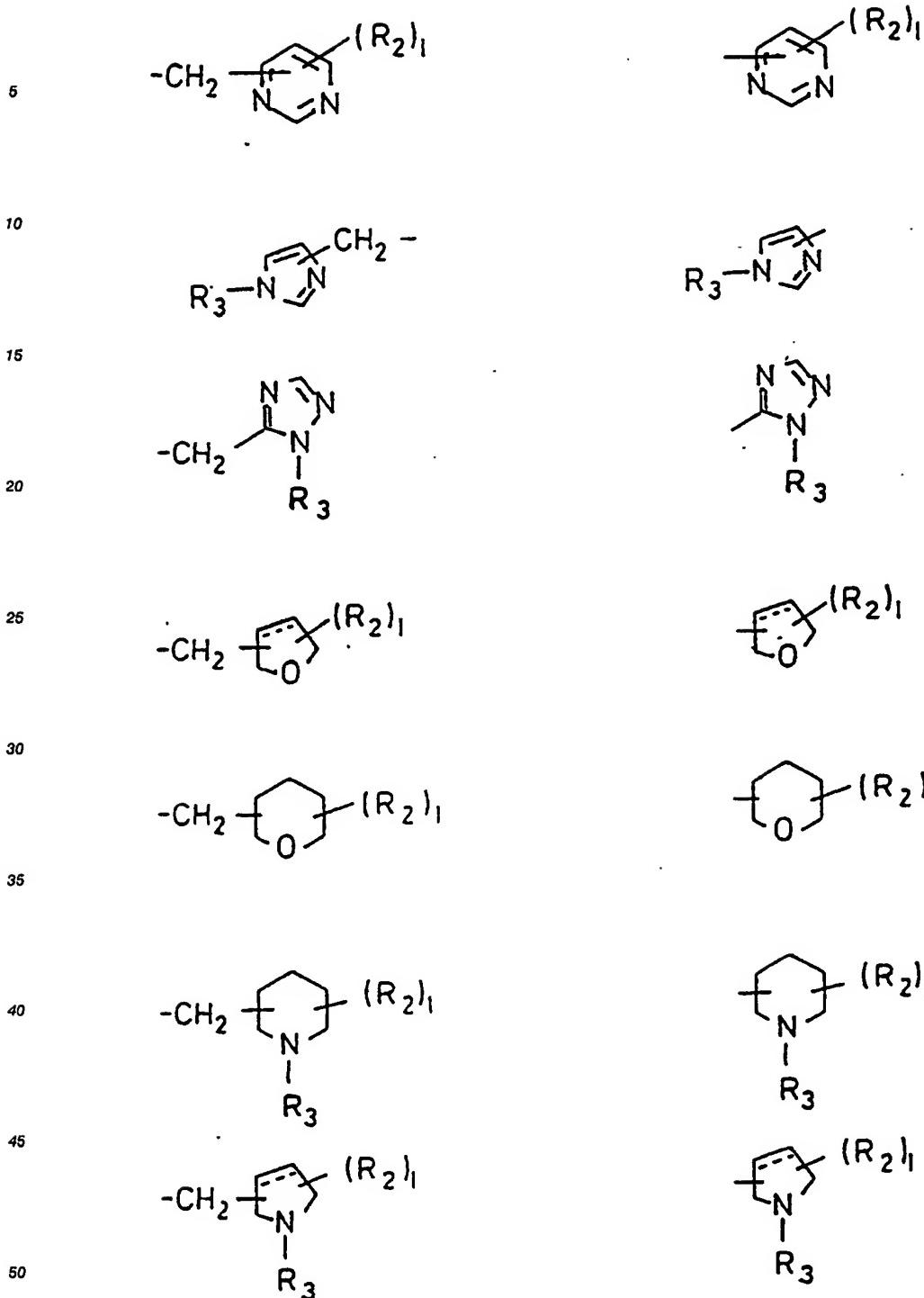
35

40

45

50

55



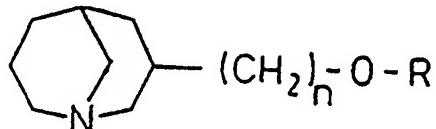
55      **worin**  
**R<sub>1</sub>**    Wasserstoff, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Amino, c<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkylamino, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Dialkylamino, Halogen, Hydroxy, C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, = 0;  
**k**      1, 2 oder 3, wobei k > 1 alle R<sub>1</sub> gleich oder verschieden sein können,

R<sub>2</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy, bevorzugt Methoxy, Halogen, = O;  
I 1 oder 2, bevorzugt 1, wobei bei I = 2 R<sub>2</sub> gleich oder verschieden sein kann;  
R<sub>3</sub> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, bevorzugt Methyl bedeuten können,

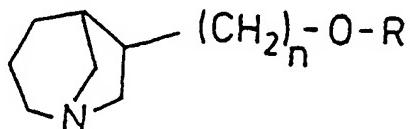
5

oder der allgemeinen Formel

10



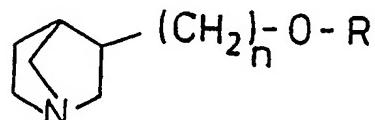
15



20

oder

25



worin

30 n = null oder 1, bevorzugt null;  
R = C<sub>3</sub>-Alkinyl, C<sub>3</sub>-Alkenyl, einen Rest der allgemeinen Formel

35

40

45

50

55

5



10



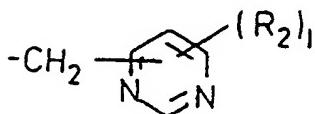
15



20



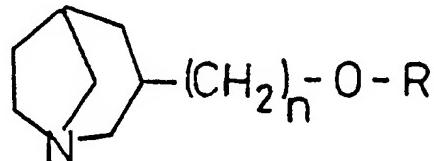
25



30

worin  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $k$  und  $l$  wie zuvor definiert sind; oder der allgemeinen Formel

35



40

worin

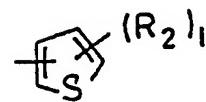
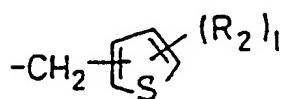
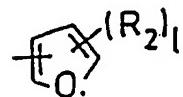
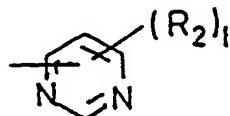
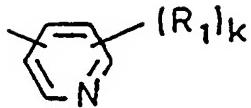
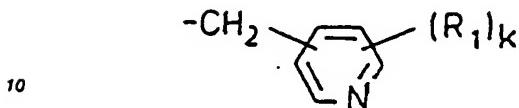
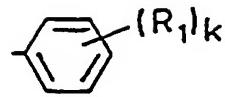
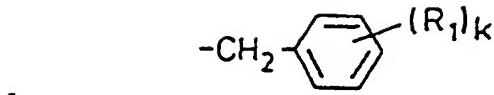
$n = 0$  null oder 1;

$\text{R} = \text{C}_3\text{-Alkinyl}, \text{C}_3\text{-Alkenyl}, \text{Methyl}, \text{Ethyl}, \text{Propyl}$ ,

45

50

55



worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, k und I wie zuvor definiert sind, in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie ihre pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wie auch ihre Quartärsalze.

- 35 4. Verwendung von Quinuclidinen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 gegebenenfalls in Form ihrer Racemate, ihrer Enantiomere, ihrer Diastereomere und ihrer Gemische sowie ihrer pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze wie auch ihrer Quartärsalze als Arzneimittel.

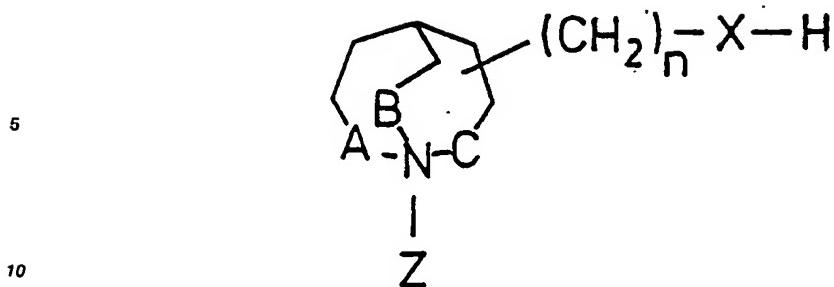
40 5. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

45 6. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Zubereitungen gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der allgemeinen Formel I mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen mischt.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindung der allgemeinen Formel 1, gemäß Anspruch 1, 2 oder 3 dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

50

55

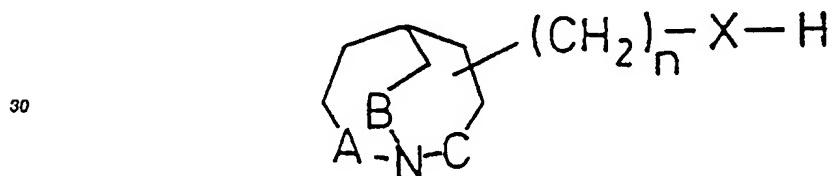


worin n und x wie zuvor definiert sind und Z eine Schutzgruppe bedeutet (im Fall von X=S, kann auf die Schutzgruppe Z verzichtet werden), deprotoniert und mit einem Alkylierungsreagenz der Formel

15 Y - R

worin R wie zuvor definiert ist und Y eine leicht abspaltbare Gruppe bedeutet umsetzt, anschließend die Schutzgruppe abspaltet und gegebenenfalls in ihrer Säureadditionssalze oder Quartärsalze überführt  
20 und/oder gegebenenfalls in ihre optisch aktiven Verbindungen trennt.

- 25 8. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, 2 oder 3, worin R gleich gegebenenfalls substituiertes Phenyl, gegebenenfalls substituiertes Biphenyl, einen gegebenenfalls substituierten 5-, 6- oder 7-gliedrigen Heterocyclus bedeutet, dadurch gekennzeichnet,  
daß man eine Verbindung der Formel



35 mit einer Verbindung der Formel HOR (R = Phenyl, Heterocyclus) in Gegenwart von Triphenylphosphin und Azodicarbonsäurealkylester umsetzt.

40 9. (+)-(Propargyloxymethyl)-1-aza-bicyclo[2.2.2]octan, dessen Säureadditionssalze sowie dessen quaternäre Salze.

10. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Zuständen oder Krankheiten, die auf einer Unterfunktion des cholinergen Systems beruhen.

45 11. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Alzheimer, seniler Demenz oder zur Verbesserung der Gedächtnisleistung.

50 12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2, 3 oder 9 zur Herstellung eines Arzneimittels mit 5-HT-antagonistischen Eigenschaften.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91108054.7		
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)		
X	<u>AT - B - 291 273</u> (SOCIETE GENERALE DE RECHER- CHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SOGERAS IN PARIS) * Anspruch 1; Seite 13, Zeile 46 - Seite 22, Zeile 27 *	1,4-6, 10,12	C 07 D 453/02 C 07 D 471/08 C 07 D 487/08 A 61 K 31/435 A 61 K 31/55 A 61 K 31/395		
X	<u>AT - B - 298 502</u> (SOCIETE GENERALE DE RECHER- CHES ET D'APPLICATIONS SCIENTIFIQUES SOGERAS IN PARIS) * Anspruch 1; Seite 2, Zeile 38 - Seite 6, Zeile 24 *	1,4-6, 10,12			
X	<u>DE - A - 1 800 823</u> (AKTIEBOLAGET ASTRA) * Ansprüche 1,4,7-9,12; Tabellen I,II *	1,4-6, 10			
D,X	<u>GB - A - 2 208 385</u> (JOHN WYETH & BROTHER LIMITED) * Ansprüche 1-3,9,11; Bei- spiel 4 *	1-6			
D,X	<u>EP - A2 - 0 257 741</u> (BEECHAM GROUP PLC) * Ansprüche 1-5,9-12 *	1,2, 4-6, 10,11	C 07 D 453/00 C 07 D 471/00 C 07 D 487/00 A 61 K 31/00		
X	HELVETICA CHIMICA ACTA, Band 57, 1974 W. ECKHARDT, C.A. GROB "Synthese und Basizität 4- heterosubstituierter Chinu- clidine" Seiten 2339-2345 * Seiten 2339, 2341, 2342 *	1,7			
X	HETEROCYCLES, Band 25, 1987	1,7			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.					
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
WIEN	23-08-1991	MAZZUCCO			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	O : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
A : technologischer Hintergrund	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung					
P : Zwischenliteratur					
T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				



-2-

EP 91108054.7

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)									
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Beritt Anspruch										
	<p>P.L. STOTTER et al.          "Quinuclidine-boranes as intermediates in formation and isolation of functionalized quinuclidine systems"          Seiten 251-258          * Seite 253 *</p> <p>-----</p> <p>P,D,X EP - A1 - 0 370 415          (BOEHRINGER INGELHEIM KG)          * Zusammenfassung; Ansprüche 1-6; Seite 3, Zeile 12 -          Seite 5, Zeile 34; Beispiele *</p> <p>-----</p>											
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)									
<p>Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.</p> <table border="1"> <tr> <td>Recherchenort WIEN</td> <td>Abschlußdatum der Recherche 23-08-1991</td> <td>Prüfer MAZZUCCO</td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b>            X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet            Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie            A : technologischer Hintergrund            O : nichtschriftliche Offenbarung            P : Zwischenliteratur            T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze         </td> </tr> <tr> <td colspan="3">           E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist            D : in der Anmeldung angeführtes Dokument            L : aus andern Gründen angeführtes Dokument            &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument         </td> </tr> </table>				Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 23-08-1991	Prüfer MAZZUCCO	<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze			E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		
Recherchenort WIEN	Abschlußdatum der Recherche 23-08-1991	Prüfer MAZZUCCO										
<b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b> X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze												
E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument												